

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|--|--|---|
| <p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 307/62</p> | <p>A1</p> | <p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/46216 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. August 2000 (10.08.00)</p> |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00442 (22) Internationales Anmeldedatum: 21. Januar 2000 (21.01.00) (30) Prioritätsdaten: 199 04 821.5 5. Februar 1999 (05.02.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FECHTEL, Ulrich [DE/DE]; Potsdamer Strasse 62, D-64372 Ober-Ramstadt (DE). HEINZ, Wolfgang [DE/DE]; Theodor-Storm-Weg 38, D-62625 Bensheim (DE). MÜLLER, Bernd [DE/DE]; Neckarstrasse 32, D-64673 Zwingenberg (DE). BESCHMANN, Klaus [DE/DE]; Hinter der Mühle 15, D-64354 Reinheim (DE). STOLDT, Jöran [DE/DE]; Kreuzstrasse 11, D-64331 Weiterstadt (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frank- furter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p> | <p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p> | |
| <p>(54) Title: METHOD FOR PRODUCING L-ASCORBIC ACID (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON L-ASCORBINSÄURE (57) Abstract The invention relates to a method for producing L-ascorbic acid from 2-keto-L-gulonic acid or 2,3-4,6-diacetone-2-keto-L-gulonic acid. The reaction is carried out in the presence of water and hydrogen halide and the concentration of the hydrogen halide in water is greater than 37 wt. %. (57) Zusammenfassung Es wird ein Verfahren zur Herstellung von L-Ascorbinsäure aus 2-Keto-L-gulonsäure oder 2,3-4,6-Diaceton-2-keto-L-gulonsäure beschrieben, wobei die Reaktion in Gegenwart von Wasser und Halogenwasserstoff durchgeführt wird und die Konzentration des Halogenwasserstoffs in Wasser grösser als 37 Gew.-% ist.</p> | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|--------------------------------------|----|--|----|-----------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidschan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CJ | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

Verfahren zur Herstellung von L-Ascorbinsäure

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von L-Ascorbinsäure aus 2-Keto-L-gulonsäure oder 2,3-4,6-Diaceton-2-keto-L-gulonsäure, wobei die Reaktion in Gegenwart von Wasser und Halogenwasserstoff durchgeführt wird und die Konzentration des Halogenwasserstoffs in Wasser größer als 37 Gew.% ist.

Herstellverfahren für L-Ascorbinsäure basierend auf der Umsetzung von 2-Keto-L-gulonsäure oder 2,3-4,6-Diaceton-2-keto-L-gulonsäure sind bereits bekannt. Bei Einsatz der 2-Keto-L-gulonsäure sind in der Literatur sowohl das Esterverfahren über die Stufen 2-Keto-L-gulonsäuremethylester und Natriumascorbat als auch direkte Verfahren mit Säuren beschrieben. Bei den direkten Verfahren wird nach Enolisierung und Lactonisierung von 2-Keto-L-gulonsäure L-Ascorbinsäure erhalten. In der direkten Umwandlung wird in den bekannten Verfahren vorzugsweise Salzsäure als Katalysator verwendet. Meistens wird dabei in Gegenwart von organischen Lösungsmitteln wie Toluol, Xylen, Aceton, Chloroform usw. gearbeitet. Nachteile dieser bekannten Verfahrensweisen sind jedoch zum Beispiel die langen Reaktionszeiten und die Notwendigkeit des Einsatzes und der Aufarbeitung von Lösungsmittelgemischen.

Die Umsetzung der 2-Keto-L-gulonsäure mit 36%iger Salzsäure ist z.B. in der DE 29 39 052 beschrieben. Nach einer Reaktion bei 100 °C und nach Abdestillation der Salzsäure wird eine Ausbeute von 87 % der Theorie an L-Ascorbinsäure erhalten. Der Nachteil des Verfahrens ist allerdings die schnelle Zersetzung der Ascorbinsäure bei 100 °C, so daß es zu einer vermehrten Bildung von Nebenprodukten und zu einer intensiven Schwarzfärbung der Lösung kommt. Aufgrund der großen Menge an Nebenprodukten ist eine Isolierung der Ascorbinsäure mit weiteren, nicht unerheblichen Materialverlusten verbunden.

Die oben genannten Probleme wurden entsprechend dem in der Patentschrift DE 197 34 086 vorgeschlagenen Verfahren teilweise behoben. Durch Absenkung der Umsetzungstemperatur auf 40 bis 80 °C

können bei gleichzeitiger Verlängerung der Reaktionszeit und in Gegenwart von 37%iger Salzsäure höhere Ausbeuten an Ascorbinsäure in Lösung erhalten werden. Beispielsweise kann bei einer Umsetzungstemperatur von 58 °C bis zu 91 % an Ascorbinsäure in Lösung erhalten werden. Diese Lösung enthält jedoch wasserunlösliche schmierige Nebenprodukte und ist schwarz gefärbt, so daß vor einer Kristallisation der Ascorbinsäure die Nebenprodukte und insbesondere die unerwünschte schwarze Farbe entweder durch Aktivkohlebehandlung oder aber durch Extraktion bzw. Waschung mit einem organischen Lösungsmittel entfernt werden muß. Zudem muß die nach Kristallisation erhaltene Roh-Ascorbinsäure aus Qualitätsgründen nochmals einem Entfärbungsschritt, beispielsweise einer weiteren Aktivkohlebehandlung, und einer zusätzlichen Kristallisation unterzogen werden.

Eine Verbesserung dieser Ergebnisse konnte durch eine weitere Absenkung der Reaktionstemperaturen bei der Anwendung des in der DE 197 34 086 beschriebenen Verfahrens nicht erzielt werden. Eine Reaktionstemperatur unter 50 °C verlangsamt beispielsweise die Umsetzungsgeschwindigkeit in der Weise, daß die Reaktionszeiten signifikant ansteigen. Zudem können die farbgebenden Zersetzungsreaktionen bei dieser Reaktionstemperatur nicht zurückgedrängt werden. Auch bei noch tieferen Reaktionstemperaturen von 40 °C werden z.B. bei einem unvollständigen Umsatz der 2-Keto-L-gulonsäure (77 % Ausbeute) wasserunlösliche und intensiv schwarz gefärbte Nebenprodukte gebildet. Die Aufarbeitung erfordert deshalb die vorherige Abtrennung dieser Nebenprodukte.

Somit bestand die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung von L-Ascorbinsäure aus 2-Keto-L-gulonsäure oder 2,3,4,6-Diaceton-2-keto-L-gulonsäure zu entwickeln, welches die Nachteile der bekannten Verfahren vermeidet oder zumindest vermindert. Insbesondere soll durch dieses Verfahren eine hohe Ausbeute an L-Ascorbinsäure ermöglicht werden und außerdem L-Ascorbinsäure in einer solchen Qualität anfallen, daß der Aufwand zur Entfärbung der Reaktionslösung möglichst gering gehalten werden kann.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß diese Aufgabe gelöst wird, wenn das Verfahren zur Herstellung von L-Ascorbinsäure aus 2-Keto-L-gulonsäure oder 2,3-4,6-Diaceton-2-keto-L-gulonsäure so durchgeführt wird, daß die Reaktion in Gegenwart von Wasser und Halogenwasserstoff stattfindet und die Konzentration des Halogenwasserstoffs in Wasser größer als 37 Gew.% ist.

Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht eine sehr gute Ausbeute an L-Ascorbinsäure. Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte L-Ascorbinsäure fällt außerdem in einer solchen Qualität an, daß der Aufwand zur Entfärbung der Reaktionslösung sehr gering ist. Zudem kann die gestellte Aufgabe trotz niedriger Reaktionstemperaturen mit kurzen Reaktionszeiten gelöst werden.

Für das erfindungsgemäße Verfahren wird vorzugsweise 2-Keto-L-gulonsäure als Edukt verwendet.

Für das erfindungsgemäße Verfahren sind die Halogenwasserstoffe HF, HCl, HBr und HI geeignet. Bevorzugt wird HCl oder HBr für das erfindungsgemäße Verfahren verwendet. Insbesondere bevorzugt wird HCl für das erfindungsgemäße Verfahren verwendet.

Aus der Literatur bekannte Sättigungskonzentrationen von Halogenwasserstoffen in Wasser unter Atmosphärendruck sind beispielsweise für HCl 45 Gew.% bei 0 °C, 42,7 Gew.% bei 25 °C, 40,2 Gew.% bei 30 °C, 38,9 Gew.% bei 40 °C, 37,3 Gew.% bei 50 °C und 35,9 Gew.% bei 60 °C, für HBr 68,9 Gew.% bei 0 °C und 66 Gew.% bei 25 °C und für HI 90 Gew.% bei 0 °C und 70 Gew.% bei 10 °C. Die Sättigungskonzentration der Halogenwasserstoffe in Wasser kann nach bekannten Methoden bestimmt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann beispielsweise derart ausgeführt werden, daß 2-Keto-L-Gulonsäure oder 2,3-4,6-Diaceton-2-keto-L-gulonsäure und Halogenwasserstoff in einem Autoklav vorgelegt werden, wobei der Halogenwasserstoff üblicherweise in handelsüblicher Form verwendet wird (HCl z.B. in Form einer 37 Gew.%igen wäßrigen Lösung,

die im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch als konz. Salzsäure bezeichnet wird). Anschließend wird gasförmiger unverdünnter Halogenwasserstoff solange zugegeben bzw. eingeleitet, bis die gewünschte Konzentration des Halogenwasserstoffs in Wasser erreicht worden ist.

5

Alternativ können z.B. auch 2-Keto-L-gulonsäure oder 2,3,4,6-Diaceton-2-keto-L-gulonsäure und Wasser in einem Autoklav vorgelegt werden und nach Verschließen des Autoklaven eine derartige Menge an unverdünntem Halogenwasserstoff in flüssiger Form zugegeben bzw. eingeleitet werden, daß die gewünschte Konzentration des Halogenwasserstoffs in Wasser erreicht wird.

10

15

Unverdünnter Halogenwasserstoff bedeutet im Rahmen der vorliegenden Erfindung insbesondere, daß der Halogenwasserstoff kein oder nur wenig Wasser enthält.

20

Zur Durchführung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch nach der Zugabe bzw. dem Einleiten des gasförmigen oder flüssigen unverdünnten Halogenwasserstoffs auf Reaktionstemperatur gebracht, gegebenenfalls durch Erwärmen, und für eine bestimmte Zeitdauer bei dieser Temperatur belassen.

25

Für das erfindungsgemäße Verfahren sind Reaktionstemperaturen von 0 bis 60 °C geeignet. Vorzugsweise arbeitet man bei Temperaturen von 25 bis 50 °C und besonders bevorzugt bei Temperaturen von 35 bis 45 °C.

30

Bei Verwendung der Halogenwasserstoffe HF, HBr und HI wird das erfindungsgemäße Verfahren vorzugsweise unter Atmosphärendruck durchgeführt. Bei Verwendung des Halogenwasserstoffs HCl wird das erfindungsgemäße Verfahren jedoch bei einem Druck durchgeführt, welcher im Vergleich zu Atmosphärendruck erhöht ist. Dieser Druck beträgt besonders bevorzugt von 10 bis 100 bar und insbesondere bevorzugt von 10 bis 50 bar. Der Druck kann bei Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens bis zu 150 bar betragen.

35

Die Reaktion kann sowohl diskontinuierlich als auch kontinuierlich erfolgen. Eine kontinuierliche Verfahrensweise ist jedoch bei vollständiger Auflösung der 2-Keto-L-gulonsäure bevorzugt, da hierdurch Zeitregimes besser eingehalten werden können. Die kontinuierliche Verfahrensweise
5 findet vorzugsweise in einem druckfesten Strömungsrohr statt. Das Verfahren kann zudem wesentlich vereinfacht werden, wenn der für die Reaktion benötigte Halogenwasserstoff durch Destillation und Kompression wieder recycelt wird. Bei dieser bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens ist der Bedarf an Halogenwasserstoff
10 gering.

Im folgenden wird das erfindungsgemäße Verfahren am Beispiel der 2-Keto-L-gulonsäure und des besonders bevorzugten Halogenwasserstoffs HCl näher beschrieben. Für 2,3-4,6-Diaceton-2-keto-L-gulonsäure und die anderen Halogenwasserstoffe kann das
15 erfindungsgemäße Verfahren jedoch analog durchgeführt werden.

Der Anteil der 2-Keto-L-gulonsäure in der Einsatzmischung vor dem Eintrag des Chlorwasserstoffs kann von 15 bis 97 Gew.% bezogen auf die gesamte Einsatzmischung vor dem Eintrag des Chlorwasserstoffs
20 betragen. Vorzugsweise beträgt der Anteil der 2-Keto-L-gulonsäure vor dem Eintrag des Chlorwasserstoffs von 30 bis 40 Gew.% bezogen auf die gesamte Einsatzmischung vor dem Eintrag des Chlorwasserstoffs.

Vorzugsweise wird Chlorwasserstoff bei Temperaturen von 0 bis 60 °C, besonders bevorzugt bei Temperaturen von 0 bis 30 °C und insbesondere bevorzugt bei etwa 15 bis 25 °C eingeleitet, die Reaktionsmischung auf die gewünschte Reaktionstemperatur gebracht, gegebenenfalls durch
25 Erwärmen, und für eine bestimmte Zeitdauer bei dieser Temperatur
30 belassen.

Das Verfahren kann so gestaltet werden, daß die 2-Keto-L-gulonsäure vor dem Eintrag des Chlorwasserstoffs als Feststoff oder als Lösung in Wasser oder wäßriger HCl vorliegt. Je nach der Menge des vorgelegten
35 Wassers bzw. der vorgelegten wäßrigen HCl lassen sich HCl-Konzentrationen bis nahezu 100 Gew.% HCl in Wasser realisieren.

Jedoch auch bei Einsatz der 2-Keto-L-gulonsäure als Feststoff ist ein geringfügiger Wasseranteil sinnvoll, vorzugsweise mindestens 3 Gew.% Wasser bezogen auf die eingesetzte 2-Keto-L-gulonsäure, da für die Umsetzung Wasserspuren essentiell sind. Je geringer die Wasseranteile in der Reaktionsmischung sind, desto langsamer verläuft die Reaktion. Offensichtlich reagiert die 2-Keto-L-gulonsäure lediglich im gelösten Zustand. Unter Berücksichtigung dieses Befunds können die Wassermengen ansonsten über weite Konzentrationsbereiche variiert werden.

10

Nach Zugabe aller Reaktionskomponenten beträgt die Konzentration von Chlorwasserstoff in Wasser vorzugsweise von 40 bis 90 Gew.%, besonders bevorzugt von 42,7 bis 90 Gew.% und insbesondere bevorzugt von 45 bis 65 Gew.%.

15

Die Halogenwasserstoffe HF, HBr und HI können z.B. in käuflich erwerbbarer Konzentrationen in Wasser für das erfindungsgemäße Verfahren verwendet werden, z.B. HBr und HI in Konzentrationen von etwa 47 bis 48 Gew.% in Wasser und HF in Konzentrationen von etwa 45 bis 70 Gew.% in Wasser. Falls höhere Konzentrationen als die soeben genannten Konzentrationen für die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens mit HF, HBr und HI erwünscht sind, kann die gewünschte Konzentration des Halogenwasserstoffs in Wasser durch Zugabe von gasförmigem oder flüssigem unverdünntem Halogenwasserstoff eingestellt werden. Im Fall des Halogenwasserstoffs HCl wird die gewünschte Konzentration an HCl in Wasser vorzugsweise durch Zugabe von gasförmigem oder flüssigem unverdünntem Halogenwasserstoff eingestellt.

20

25

30

Nach Zugabe aller Reaktionskomponenten beträgt das Gewichtsverhältnis von Chlorwasserstoff zu 2-Keto-L-gulonsäure vorzugsweise von 0,5 : 1 bis 8 : 1 und besonders bevorzugt von 2 : 1 bis 4 : 1.

35

Nach Zugabe aller Reaktionskomponenten beträgt das Gewichtsverhältnis von Wasser zu 2-Keto-L-gulonsäure vorzugsweise von 3 : 100 bis 100 : 10 und besonders bevorzugt von 1 : 2 bis 3 : 1.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann auch bei überkritischen Bedingungen durchgeführt werden. Beispielsweise werden für das HCl-Gas bei 51 °C und 80 bar überkritische Bedingungen erreicht.

5

Üblicherweise kann die Reaktion bei Verwendung aller Halogenwasserstoffe nach etwa 1 bis 4 Stunden durch Druckentspannung und eventuelles Abkühlen des Reaktionsgemischs abgebrochen werden. Das Fortschreiten bzw. das Ende der Reaktion kann auch nach geeigneter Probenentnahme und Analyse der Probe mittels HPLC oder Iodometrie überprüft werden.

10

Die Aufarbeitung der Ansätze kann für alle Halogenwasserstoffe nach der Druckentspannung durch Entfernung des Halogenwasserstoffs, beispielsweise durch Destillation, erfolgen. Der resultierende Feststoff kann gegebenenfalls mit einem organischen Lösungsmittel wie z.B. einem Alkohol, vorzugsweise Butanol, angeschlämmt werden, so daß sowohl die geringfügig vorhandenen farbgebenden Substanzen als auch Reste des Halogenwasserstoffs bei einer anschließenden Destillation entfernt werden können.

15

20

Nachfolgend sind Beispiele aufgeführt, die die Erfindung erläutern sollen ohne sie zu begrenzen.

25

Nach der Isolierung der L-Ascorbinsäure wurde die Ausbeute entweder in Lösung oder im Feststoff mittels Iodometrie der L-Ascorbinsäure ermittelt.

Beispiele

30

Verfahrensvariante A:

Beispiel 1

35

3 g 2-Keto-L-gulonsäure werden in einem Glaseinsatz vorgelegt und anschließend werden 9 g konz. Salzsäure hinzuaddiert. Nach

Verschließen des Autoklaven wird Chlorwasserstoff so lange eingeleitet bis kein Druckabfall durch die Auflösung der HCl in der wäßrigen Phase mehr auftritt (ca. 20 min.). Der Autoklav wird anschließend innerhalb von 0,5 h auf 30 °C aufgewärmt und bei dieser Temperatur drei Stunden gehalten (Druck ca. 43 bar). Nach dem Abkühlen und Entspannen des Autoklaven wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Gegen Ende fällt ein fast weißes kristallines Material an, welches zur Entfernung von Säurespuren nochmals in Butanol aufgenommen wird und anschließend wiederum zum Rückstand gebracht wird (Ausbeute: 82 % der Theorie).

Beispiel 2

3 g 2-Keto-L-gulonsäure werden in einem Glaseinsatz vorgelegt und anschließend werden 9 g konz. Salzsäure hinzuaddiert. Nach Verschließen des Autoklaven wird Chlorwasserstoff so lange eingeleitet bis kein Druckabfall durch die Auflösung der HCl in der wäßrigen Phase mehr auftritt (ca. 20 min.). Der Autoklav wird anschließend innerhalb von 0,5 h auf 40 °C aufgewärmt und bei dieser Temperatur drei Stunden gehalten (Druck ca. 45 bar). Nach dem Abkühlen und Entspannen des Autoklaven wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Gegen Ende fällt ein hellgraues kristallines Material an, welches zur Entfernung von Säurespuren nochmals in Butanol aufgenommen wird und anschließend wiederum zum Rückstand gebracht wird (Ausbeute: 87,1 % der Theorie).

Beispiel 3

2 g 2-Keto-L-gulonsäure werden in einem Glaseinsatz vorgelegt und anschließend werden 9 g konz. Salzsäure hinzuaddiert. Nach Verschließen des Autoklaven wird Chlorwasserstoff so lange eingeleitet bis kein Druckabfall durch die Auflösung der HCl in der wäßrigen Phase mehr auftritt (ca. 20 min.). Der Autoklav wird anschließend innerhalb von 0,5 h auf 42 °C aufgewärmt und bei dieser Temperatur drei Stunden gehalten (Druck ca. 45 bar). Nach dem Abkühlen und Entspannen des Autoklaven wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Gegen Ende fällt ein hellgraues kristallines Material an, welches zur Entfernung von Säurespuren nochmals in Butanol

aufgenommen wird und anschließend wiederum zum Rückstand gebracht wird (Ausbeute: 95 % der Theorie).

Beispiel 4

- 5 3 g 2-Keto-L-gulonsäure werden in einem Glaseinsatz vorgelegt und
anschließend werden 9 g konz. Salzsäure hinzuaddiert. Nach
Verschließen des Autoklaven wird Chlorwasserstoff so lange eingeleitet
bis kein Druckabfall durch die Auflösung der HCl in der wäßrigen Phase
10 mehr auftritt (ca. 20 min). Der Autoklav wird anschließend innerhalb von
0,5 h auf 42 °C aufgewärmt und bei dieser Temperatur drei Stunden
gehalten (Druck ca. 45 bar). Nach dem Abkühlen und Entspannen des
Autoklaven wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer
eingengt. Gegen Ende fällt ein hellgraues kristallines Material an,
welches zur Entfernung von Säurespuren nochmals in Butanol
15 aufgenommen wird und anschließend wiederum zum Rückstand gebracht
wird (Ausbeute: 93,3 % der Theorie).

Beispiel 5

- 20 40 g 2-Keto-L-gulonsäure werden in einem Glaseinsatz vorgelegt und
anschließend werden 180 g konz. Salzsäure hinzuaddiert. Nach Ver-
schließen des Autoklaven wird Chlorwasserstoff so lange eingeleitet bis
kein Druckabfall durch die Auflösung der HCl in der wäßrigen Phase mehr
auftritt (ca. 20 min.). Der Autoklav wird anschließend innerhalb von 0,5 h
auf 42 °C aufgewärmt und bei dieser Temperatur drei Stunden gehalten.
25 Nach dem Abkühlen und Entspannen des Autoklaven wird die
Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingengt. Gegen Ende fällt
ein hellgraues kristallines Material an, welches zur Entfernung von
Säurespuren nochmals in Butanol aufgenommen wird und anschließend
wiederum zum Rückstand gebracht wird (Ausbeute: 93,3 % der Theorie).
30

Beispiel 6

- 35 50 g 2-Keto-L-gulonsäure werden in einem Glaseinsatz vorgelegt und
anschließend werden 150 g konz. Salzsäure hinzuaddiert. Nach Ver-
schließen des Autoklaven wird Chlorwasserstoff so lange eingeleitet bis
kein Druckabfall durch die Auflösung der HCl in der wäßrigen Phase mehr
auftritt (ca. 20 min.; ca. 60 g HCl). Der Autoklav wird anschließend inner-

halb von 0,5 h auf 42 °C aufgewärmt und bei dieser Temperatur drei Stunden gehalten. Nach dem Abkühlen und Entspannen des Autoklaven wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingengt. Gegen Ende fällt ein hellgraues kristallines Material an, welches zur Entfernung von Säurespuren nochmals in Butanol aufgenommen wird und anschließend wiederum zum Rückstand gebracht wird (Ausbeute: 92,3 % der Theorie).

Beispiel 7

3 g 2-Keto-L-gulonsäure werden in einem Glaseinsatz vorgelegt und anschließend werden 9 g konz. Salzsäure hinzuaddiert. Nach Verschließen des Autoklaven wird Chlorwasserstoff so lange eingeleitet bis kein Druckabfall durch die Auflösung der HCl in der wäßrigen Phase mehr auftritt (ca. 20 min.). Der Autoklav wird anschließend innerhalb von 0,5 h auf 45 °C aufgewärmt und bei dieser Temperatur zwei Stunden gehalten (Druck ca. 45 bar). Nach dem Abkühlen und Entspannen des Autoklaven wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingengt. Gegen Ende fällt ein hellbraunes kristallines Material an, welches zur Entfernung von Säurespuren nochmals in Butanol aufgenommen wird und anschließend wiederum zum Rückstand gebracht wird (Ausbeute: 87,7 % der Theorie).

Verfahrensvariante B

Beispiel 8

50 g 2-Keto-L-gulonsäure werden in einem Glaseinsatz vorgelegt und anschließend werden 12 g Wasser hinzuaddiert. Nach Verschließen des Autoklaven werden 208 g Chlorwasserstoff in flüssiger Form eingeleitet. Der Autoklav wird anschließend innerhalb von 0,5 h auf 50 °C aufgewärmt und bei dieser Temperatur zwei Stunden gehalten. Nach der Aufwärmphase stellt sich ein Druck von ca. 80 bar ein. Nach dem Abkühlen und Entspannen des Autoklaven wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingengt. Gegen Ende fällt ein grau-braunes kristallines Material an, welches zur Entfernung von Säurespuren

nochmals in Butanol aufgenommen wird und anschließend wiederum zum Rückstand gebracht wird (Ausbeute: 75,3 % der Theorie).

Beispiel 9

- 5 50 g 2-Keto-L-gulonsäure werden in einem Glaseinsatz vorgelegt und anschließend werden 12 g Wasser hinzuaddiert. Nach Verschließen des Autoklaven werden 110 g Chlorwasserstoff in flüssiger Form eingeleitet. Der Autoklav wird anschließend innerhalb von 0,5 h auf 45 °C aufgewärmt und bei dieser Temperatur drei Stunden gehalten. Nach der
- 10 Aufwärmphase stellt sich ein Druck von ca. 76 bar ein. Nach dem Abkühlen und Entspannen des Autoklaven wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Gegen Ende fällt ein grau-braunes kristallines Material an, welches zur Entfernung von Säurespuren nochmals in Butanol aufgenommen wird und anschließend wiederum zum
- 15 Rückstand gebracht wird (Ausbeute: 83,3 % der Theorie).

Vergleichsbeispiele

20 Beispiel A

Vergleichsbeispiel mit 37 %iger Salzsäure bei 40 °C und Normaldruck:
100 g 2-Keto-gulonsäure werden in 300 g 37%ige Salzsäure eingetragen. Danach wird der Ansatz auf 40 °C aufgeheizt und bei dieser Temperatur ca. 4 h gehalten. Es wird eine schwarz-braun gefärbte Lösung enthalten.

25 Die iodometrische Bestimmung des L-Ascorbinsäuregehaltes ergibt eine Ausbeute von 77,4 % der Theorie.

Beispiel B

- Vergleichsbeispiel mit 37 %iger Salzsäure bei 60 °C und Normaldruck:
- 30 100 g 2-Keto-L-gulonsäure werden in 300 g 37 %ige Salzsäure eingetragen. Danach wird der Ansatz auf 59-60 °C aufgeheizt und bei dieser Temperatur ca. 3 h gehalten. Es wird eine schwarz gefärbte Lösung enthalten. Die iodometrische Bestimmung des L-Ascorbinsäuregehaltes ergibt eine Ausbeute von 90,2 % der Theorie.

35

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von L-Ascorbinsäure aus 2-Keto-L-gulon-
säure oder 2,3-4,6-Diaceton-2-keto-L-gulonsäure, dadurch
gekennzeichnet, daß die Reaktion in Gegenwart von Wasser und
Halogenwasserstoff durchgeführt wird und die Konzentration des
Halogenwasserstoffs in Wasser größer als 37 Gew.% ist.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die
Reaktionstemperatur von 0 bis 60 °C beträgt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es
in kontinuierlicher Fahrweise durchgeführt wird.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, daß der Halogenwasserstoff recycelt wird.
5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet, daß die gewünschte Konzentration des
Halogenwasserstoffs in Wasser durch Zugabe von gasförmigem oder
flüssigem unverdünntem Halogenwasserstoff eingestellt wird.
6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet, daß als Halogenwasserstoff HCl verwendet
wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Druck
im Vergleich zu Atmosphärendruck erhöht ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.

PCT/EP 00/00442

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D307/62

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | DE 197 34 086 C (MERCK PATENT G.M.B.H., GERMANY) 13 August 1998 (1998-08-13) cited in the application column 1, line 40 -column 2, line 15; claims | 1-7 |
| Y | WO 87 00839 A (LUBRIZOL CORP., USA) 12 February 1987 (1987-02-12) page 6, last paragraph -page 7, line 1; examples 1-3 | 1-7 |
| Y | GB 2 205 567 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., JAPAN) 14 December 1988 (1988-12-14) page 5, line 26 -page 6, line 28 | 1-7 |

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 May 2000

Date of mailing of the international search report

23/05/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patartisaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nt,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Paissdor, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.
PCT/EP 00/00442

| C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|---|---|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | GB 2 034 315 A (JENAPHARM VEB) 4 June 1980 (1980-06-04) abstract; claims; example 1 | 1-7 |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/00442

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|--|--|
| DE 19734086 C | 13-08-1998 | AU 9156298 A WO 9907691 A | 01-03-1999 18-02-1999 |
| WO 8700839 A | 12-02-1987 | AT 57923 T AU 598748 B AU 6220286 A DE 3675357 D DK 178287 A EP 0227829 A JP 63500454 T YU 141886 A | 15-11-1990 05-07-1990 05-03-1987 06-12-1990 08-04-1987 08-07-1987 18-02-1988 31-10-1987 |
| GB 2205567 A | 14-12-1988 | CN 1015985 B DE 3819045 A DK 306388 A IE 61556 B JP 1079165 A JP 2667201 B US 5902885 A | 25-03-1992 29-12-1988 09-12-1988 16-11-1994 24-03-1989 27-10-1997 11-05-1999 |
| GB 2034315 A | 04-06-1980 | DD 141832 A DE 2939052 A FR 2440366 A HU 182734 B SU 1310398 A | 21-05-1980 14-05-1980 30-05-1980 28-03-1984 15-05-1987 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Ausdr. Aktenzeichen

PCT/EP 00/00442

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D307/62

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETERecherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | DE 197 34 086 C (MERCK PATENT G.M.B.H., GERMANY) 13. August 1998 (1998-08-13) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 40 -Spalte 2, Zeile 15; Ansprüche | 1-7 |
| Y | WO 87 00839 A (LUBRIZOL CORP., USA) 12. Februar 1987 (1987-02-12) Seite 6, letzter Absatz -Seite 7, Zeile 1; Beispiele 1-3 | 1-7 |
| Y | GB 2 205 567 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., JAPAN) 14. Dezember 1988 (1988-12-14) Seite 5, Zeile 26 -Seite 6, Zeile 28 | 1-7 |

-/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besondere bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Mai 2000

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

23/05/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Paisdor, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 00/00442

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|---|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| Y | GB 2 034 315 A (JENAPHARM VEB) 4. Juni 1980 (1980-06-04) Zusammenfassung; Ansprüche; Beispiel 1 | 1-7 |

1

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Interns Also Abkürzungen

PCT/EP 00/00442

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|-------------------------------|--|--|
| DE 19734086 C | 13-08-1998 | AU 9156298 A WO 9907691 A | 01-03-1999 18-02-1999 |
| WO 8700839 A | 12-02-1987 | AT 57923 T AU 598748 B AU 6220286 A DE 3675357 D DK 178287 A EP 0227829 A JP 63500454 T YU 141886 A | 15-11-1990 05-07-1990 05-03-1987 06-12-1990 08-04-1987 08-07-1987 18-02-1988 31-10-1987 |
| GB 2205567 A | 14-12-1988 | CN 1015985 B DE 3819045 A DK 306388 A IE 61556 B JP 1079165 A JP 2667201 B US 5902885 A | 25-03-1992 29-12-1988 09-12-1988 16-11-1994 24-03-1989 27-10-1997 11-05-1999 |
| GB 2034315 A | 04-06-1980 | DD 141832 A DE 2939052 A FR 2440366 A HU 182734 B SU 1310398 A | 21-05-1980 14-05-1980 30-05-1980 28-03-1984 15-05-1987 |